

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n°

807

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Isabelle LEGOUIS née CAZALA

le 21 avril 1941 à Chateauroux (Indre)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE LA REMISSION COMPLETE ET DE LA DUREE
DE VIE DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES. -

(Analyse de 301 observations)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Isabelle LEGOUIS née CAZALA

le 21 avril 1941 à Chateauroux (Indre)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE LA REMISSION COMPLETE ET DE LA DUREE
DE VIE DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES. -

(Analyse de 301 observations)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549022_0045

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DÉLARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	{ — — — — — BAUMANN (J.)
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	{ Bicêtre DEPARIS (M.)
	{ Broussais MILLIEZ (P.)
	{ Cochin N...
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine CONTE (M.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	BAUDELLOCQUE
	SAINT-ANTOINE
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHE (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYBOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père
et à tous les miens.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui nous a fait le grand honneur d'en
accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A mes maîtres d'externat, en remerciement de leur enseignement :

Monsieur le Docteur DEMASSIEUX

Monsieur le Professeur GERMAIN

Monsieur le Docteur LAJOUANINE

Monsieur le Professeur LEPAGE

Monsieur le Professeur SERGENT

Monsieur le Professeur VIGNALOU

Ce travail porte sur l'analyse de 301 observations de leucémies aiguës lymphoblastiques traitées dans le service du professeur Jean Bernard de Janvier 1960 à 1966.

Depuis 1947, de nombreux documents ont montré la fréquence de la rémission dans cette forme de leucémies. Des travaux plus récents ont apporté de grands espoirs pour sa prolongation (8 et 16).

Les résultats obtenus par les anciennes drogues utilisées déjà depuis de nombreuses années (Prednisone, Purinethol, Methotrexate), seront comparés à ceux obtenus par les nouvelles acquisitions employées concurremment aux précédentes (la Vincristine, la Cytosine - Arabinoside, la Rubidomycine).

MATERIEL et METHODES

I - OBSERVATIONS UTILISEES

Parmi les dossiers de leucémies aiguës classés par le service du professeur Jean Bernard 301 ont été réunis dans cette étude, pour chacun des cas retenus, le type cytologique ne présentait aucun doute. Les formes dont le type cytologique était impossible à déterminer ont été écartées. De même quelques dossiers de malades très peu suivis dans le service ont dû être éliminés.

Ces 301 dossiers ont été répartis en deux grands groupes :

Pour les différencier il faut tout d'abord parler de "protocoles d'étude"; pour permettre une étude statistiquement valable des différences entre deux traitements, il faut posséder les groupes de malades suffisamment grands et traités

rigoureusement de la même façon. C'est ainsi que depuis 1964 avec l'utilisation de la Vincristine, les malades ont été soumis à des protocoles, codifiant de façon nette la conduite du traitement. Ainsi seront étudiés les protocoles 02IA64 et 04IA65.

A l'opposé, un autre groupe chronologiquement antérieur au précédent rassemble tous ceux qui ont été traités avec les meilleures thérapeutiques de l'époque où ils ont débuté leur maladie. Il en résulte un ensemble très disparate. Néanmoins il a été possible d'isoler de cet ensemble des groupes de cas traités de la même façon.

Un dernier point reste à préciser à propos de ces observations : de nombreux malades ont été perdus de vue par le service pour des raisons géographiques, le plus souvent, et nous n'avons pas réussi en dépit de tous nos efforts à retrouver les suites évolutives d'un certain nombre d'entre eux.

II - LES CRITERES DE REMISSION

Les critères sont identiques à ceux décrits en 1962 par le Professeur Jean Bernard (4), les moyens actuels d'investigation ne permettant pas plus qu'alors de "distinguer le leucémique en rémission d'un sujet normal".

- a) Examen clinique strictement normal
- b) Sang "sensiblement" normal : la restriction apportée ici vient du fait que les drogues actuelles induisent une hypoplasie importante, et qu'une leucopénie discrète n'empêche pas de parler de rémission complète.
- c) Moëlle normale : on peut cependant l'accepter légèrement hypoplasique, si elle est polymorphe, et avec une proportion de lymphoblastes inférieure à 5 %.

III - RAPPEL DES DIFFERENTES DROGUES UTILISEES

1 - La corticothérapie tient une place primordiale :

Employée seule dans le traitement d'attaque de la maladie, ses effets sont indiscutables, et la découverte des nouvelles drogues ne l'ont pas reléguée.

Bien au contraire, il est apparu que l'action des nouveaux médicaments est beaucoup plus efficace en les associant à la corticothérapie, qu'utilisés seuls. Les corticostéroïdes n'agissent certainement pas seulement comme cyto-destructeurs mais aussi comme cyto-régulateurs.

2 - Les médications cyto-toxiques

A - Parmi les anti-métabolites

1 - L'améthoptérine ou Méthotrexate : antagoniste de l'acide folique, a été utilisé pour la première fois dans les leucémies aiguës en 1948, par FARBER et Coll. (13).

Outre sa très grande utilisation par voie générale, le Méthotrexate présente un intérêt tout particulier, par voie locale intra-rachidienne, dans les méningites leucémiques dont il constitue à l'heure actuelle le seul traitement efficace.

2 - La 6-Mercaptopurine ou Purinethol est un antimétabolite analogue chimique de l'adénine et de l'hypoxanthine. Il inhibe l'incorporation de l'adénine dans les bases puriques. Etudié pour les premiers essais cliniques, par Burchenal et Coll. en 1954 (10), le Purinethol constitue un des meilleurs traitements d'entretien de la Rémission Complète des Leucémies Aiguës.

Sa posologie a été fixée à 25 mg./kg. per os et par jour. Sa tolérance clinique est excellente.

3 - La Cytosine-Arabinoside est un analogue structural de la cystidine, qui possède tant chez l'animal que chez l'homme, des propriétés anti-virales et anti-tumorales.

Les premiers essais ont été pratiqués par Evans et Coll. en 1961 et 1964 sur des néoplasmes murins (12) ainsi que par TALLEY et VAITKEVICIUS en 1963 (24). Son action a été prouvée dans les leucémies aiguës myéloblastiques (7). Les résultats que nous donnerons dans cette étude sont parmi les premiers obtenus dans les formes lymphoblastiques. Un point très important à ce sujet mérite d'être précisé : seuls les malades devenus résistants aux autres drogues couramment utilisées ont reçu

cette nouvelle thérapeutique. Précisons que ce produit s'est avéré être d'une excellente tolérance clinique; tout au plus a-t-on pu lui attribuer quelques nausées.

B - Parmi les antimitotiques

1°) La Vincristine ou Oncovin représente la grande acquisition au cours de cette période d'étude (20) : Alcaloïde de la pervenche (Vinca Rosea) la vincristine a une structure similaire à celle de la Vinca-leucoblastine ou Velbe. Seul un radical formyl prend la place d'un radical méthyl dans la formule du Velbe (Rappelons ici que la Vinca-leucoblastine est un autre alcaloïde de la pervenche actif dans la maladie de Hodgkin) mais non actif dans les leucémies).

Ses effets secondaires sont maintenant bien connus ; son mode d'action n'est pas encore connu :

- in vitro elle provoque un arrêt de la division mitotique au stade de la métaphase, mais n'a pas d'action anti-métabolite.

- in vivo elle est surtout utilisée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques ou dans les lympho-blasto-sarcomes résistants à la radiothérapie ou aux agents alkylants. Par contre elle semble peu utile dans la maladie de Hodgkin.

- les cytopénies : l'efficacité thérapeutique est plus rarement suivie de leucopénie qu'avec les autres cytolytiques. Les leucopénies précoces sont cependant observées, mais se réparent en quelques jours, annonçant la rémission complète. Par contre, les leucopénies tardives survenant après augmentation des doses de Vincristine, sont plus graves et se réparent plus lentement.

- Des troubles digestifs : constipation le lendemain de l'injection, parfois même tableau occlusif pouvant persister quelques jours, mais cédant au seul traitement médical.

- Des manifestations neurologiques à type de polynévrite, à forme pseudo-myasthénique, se démasquant initialement par une aréflexie ostéo-tendineuse aux membres inférieurs puis un ptosis; il faut alors suspendre le traitement sinon une paraplégie à prédominance distale survient, elle est très lentement régressive. Dans ce groupe de troubles il faut signaler la survenue de crises convulsives (23) :

elles sont exceptionnelles au début du traitement, généralement observées lorsque la posologie atteint le seuil de 4 mg par mm². Elles sont résolutive sous anti-convulsivants habituels, sans séquelles le plus souvent.

- Des manifestations tégumentaires enfin à type d'Alopécie réversible avec l'arrêt du traitement.

2°) Le cyclophosphamide ou Endoxan : nous ne citerons cette moutarde à l'azote que pour mémoire car elle n'a pratiquement pas été utilisée dans ces 301 observations.

3°) Les antibiotiques antimitotiques : la rubidomycine (13 057 RP) Cet antibiotique isolé à partir de streptomyces coeruleorubidus n'a été que très récemment découverte (11).

- En expérimentation animale, son action a été mise en évidence et dans les adénocarcinomes mammaires chez les murins, et surtout sur les leucémies des souris (AKR L 1210).

- L'expérimentation en clinique humaine a donc porté d'emblée sur les leucémies, à la suite des constatations chez l'animal (18).

Les premiers résultats en pathologie humaine, qui viennent d'être publiés par le Service du Professeur Jean Bernard (5) concernent les observations que nous retrouverons dans cette étude.

- Des accidents non négligeables ont déjà été rapportés avec cette nouvelle drogue : des aplasies médullaires, remarquables par leur fréquence et leur gravité et des accidents cardiaques observés seulement pour des doses élevées lors du traitement d'entretien, sont les accidents les plus frappants. D'autres plus mineurs sont à citer : alopécie, ulcérations buccales, crises convulsives.

R E S U L T A T S

Nous respecterons l'ordre chronologique, ainsi nous étudierons en premier lieu les résultats des cas non soumis à des protocoles, puis ceux obtenus avec les malades intégrés à des protocoles.

ETUDE DES OBSERVATIONS DES SUJETS HORS PROTOCOLE

A - Un premier groupe homogène comporte 126 malades dont le traitement a été le suivant :

- a) Induction de la rémission complète ou traitement d'attaque :
 - Cortancyl seul à la dose de 2 ou 3 mg/kg par jour jusqu'à l'obtention de cette rémission/
- b) Entretien de la rémission pour les cas où elle s'est produite :
 - Purinethol à la dose de 2,5 mg par kg de poids et par jour.
- c) Quant aux rechutes, les traitements n'ont malheureusement pas été identiques dans toutes les observations, et nous les envisagerons ultérieurement

I - ETUDE DE LA FREQUENCE DES REMISSIONS COMPLETES INDUITES PAR LE CORTANCYL SEUL

Les résultats sont donnés dans le tableau I figurant la fréquence en fonction de l'âge auquel survient le début de la maladie.

Certaines tranches d'âge offrent trop peu de cas pour permettre d'affirmer qu'il y a une différence notable avec les autres ainsi en est-il de 0 à I an où nous n'avons que trois cas. Par contre il apparaît de façon significative, que la plus grande fréquence de rémission s'observe entre I et 10 ans (76%) et la plus

faible chez les adultes (47%). Cette notion et des chiffres sensiblement identiques avaient déjà constatés dans une étude portant sur l'analyse de 300 dossiers dans le service du Professeur Jean Bernard, en 1961 (4); la fréquence de la rémission chez les enfants était de 74 %.

La fréquence globale de la rémission sans tenir compte de l'âge est ici de 68 % résultat peu différent de celui de 1961 (62 %).

AGE	RC	%	R.I.	E.P.	E.T.	Elininés	N T
de 0 à 1 an	3	75 %	1				4
de 1 à 5 ans	41	76 %	6	5	3		55
de 6 à 10 ans	19	76 %	4		2	1	26
de 11 à 15 ans	9	60 %	3		3		15
de 16 à 20 ans	5	62 %	1		2	1	9
adultes	8	47 %	2	1	6		17
Totaux	85	68 %	17	6	16	2	126

TABLEAU I : Résultats obtenus par l'induction du cortancyl seul en fonction de l'âge.

II - ETUDE DE LA PREMIERE REMISSION COMPLETE DE CE GROUPE.

1 - L'aspect de la durée de cette rémission en fonction de l'âge est donné par le tableau II.

En premier lieu, il est nécessaire de préciser que cinq cas particuliers ont été incorporés à ce groupe. Pour chacun d'entre eux en effet, le traitement d'entretien par le Pruinethol seul, a été quelque peu modifié à un moment quelconque de la rémission. Ce traitement a comporté en outre, l'adjonction de Méthotrexate intra-musculaire une fois par semaine, où la pratique de réinductions systématiques par cortancyl et vincristine, dont les modalités d'application seront exposées avec l'étude des protocoles LA 64 et LA 65.

Ces cas sont représentés sur le tableau II, par un point entouré d'un cercle et n'ont pas été comptés dans l'établissement des courbes.

Quatre de ces sujets ont reçu du Méthotrexate intra-musculaire précocément et leurs rémissions semblent nettement plus longues (14 - 16 - 17 et 32 mois). Nous aboutissons là à un résultat différent d'une notion exprimée par FREI en 1965 dans un article sur l'efficacité des combinaisons thérapeutiques, dans l'entretien de la rémission (14). Ces auteurs étaient arrivés à la conclusion suivante : que la durée des rémissions maintenues par l'administration concurrente de EMP et de MTX n'est pas plus longue que celle maintenue par 6 MP seul. Cette différence est facile à expliquer, le Méthotrexate administré chez ces derniers malades l'était par voie orale quotidienne, et chez nos patients par voie intra-musculaire hebdomadaire. Cette nuance est fondamentale à souligner, car d'autres travaux (2) ont prouvé la supériorité très significative de l'administration discontinue, par voie parentérale du Méthotrexate, sur la prise quotidienne per os.

Deux de nos quatre précédents malades ont également reçu des réinductions mais à un stade tardif de leur rémission, il est donc difficile de juger ici de leur influence dans la prolongation des rémissions.

Quant au cinquième malade il n'a reçu une première réinduction qu'au 52ème mois de sa rémission, et n'a pas encore rechuté actuellement, avec un recul de 54 mois. Ce très bon résultat, ne peut donc être qu'attribué au primethol seul, pour l'instant.

Pour l'ensemble des autres cas du premier groupe étudié, les moyennes de durée de rémission ont été calculées dans les diverses catégories d'âge, ainsi que les médianes (espace de temps au bout duquel 50 % des sujets ont rechuté). Deux figures ont ainsi été tracées (n° 3) et on obtient des formes de courbes assez analogues pour la médiane et la moyenne. Cependant nous ne tirerons des conclusions que sur la médiane, car elle n'est pas influencée par des très longues rémissions. Il apparaît de façon évidente que cette médiane est plus grande pour les sujets de 6 à 10 ans. Quant aux adultes, nous notons que s'ils ont une moins grande fréquence de rémission, ils atteignent par contre une médiane de durée aussi grande que les enfants.

Total		de 0 à 1 an	de 1 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans	de 16 à 20 ans	adultes
...	1		...			.	
..	2		...				.
.....	3			.		.	
..	4		.	.			
.....	5	..		..	.		.
.....	6	.	..	.	..		.
.....	7			.	.	.	
.....	8		..	...			..
.....	9		...	.			.
.....	10		...	.		.	.
.....	11			.			
.....	12		..	..			
.	13				.		
0.	14		0		.		
.	15				.		
..	16			0		.	
..	17			..			
.	18		.				
.	19		.				
..	20				.		.
	21						
	22						
.	32			0			
↓	52				↓		
↓	54						

TABEAU II ~ Dispersion des durées de RC induites par cortancyl seul par tranche d'âge.

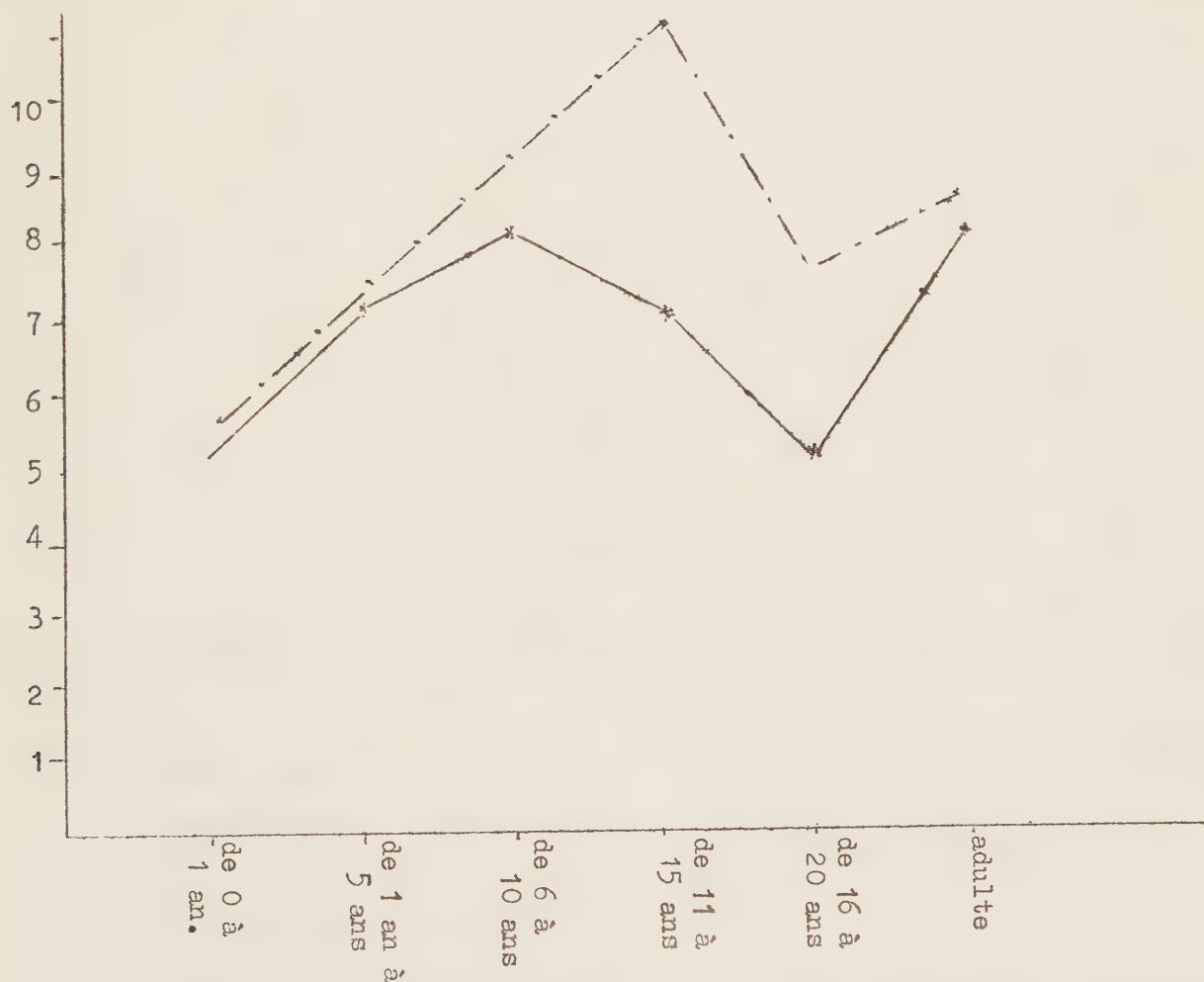
ETUDE DES MEDIANES ET MOYENNES DE DUREE DE
REMISSIONS EN FONCTION DE L'AGE

Figure n° 1

Nombre de mois

--- moyenne
— médiane

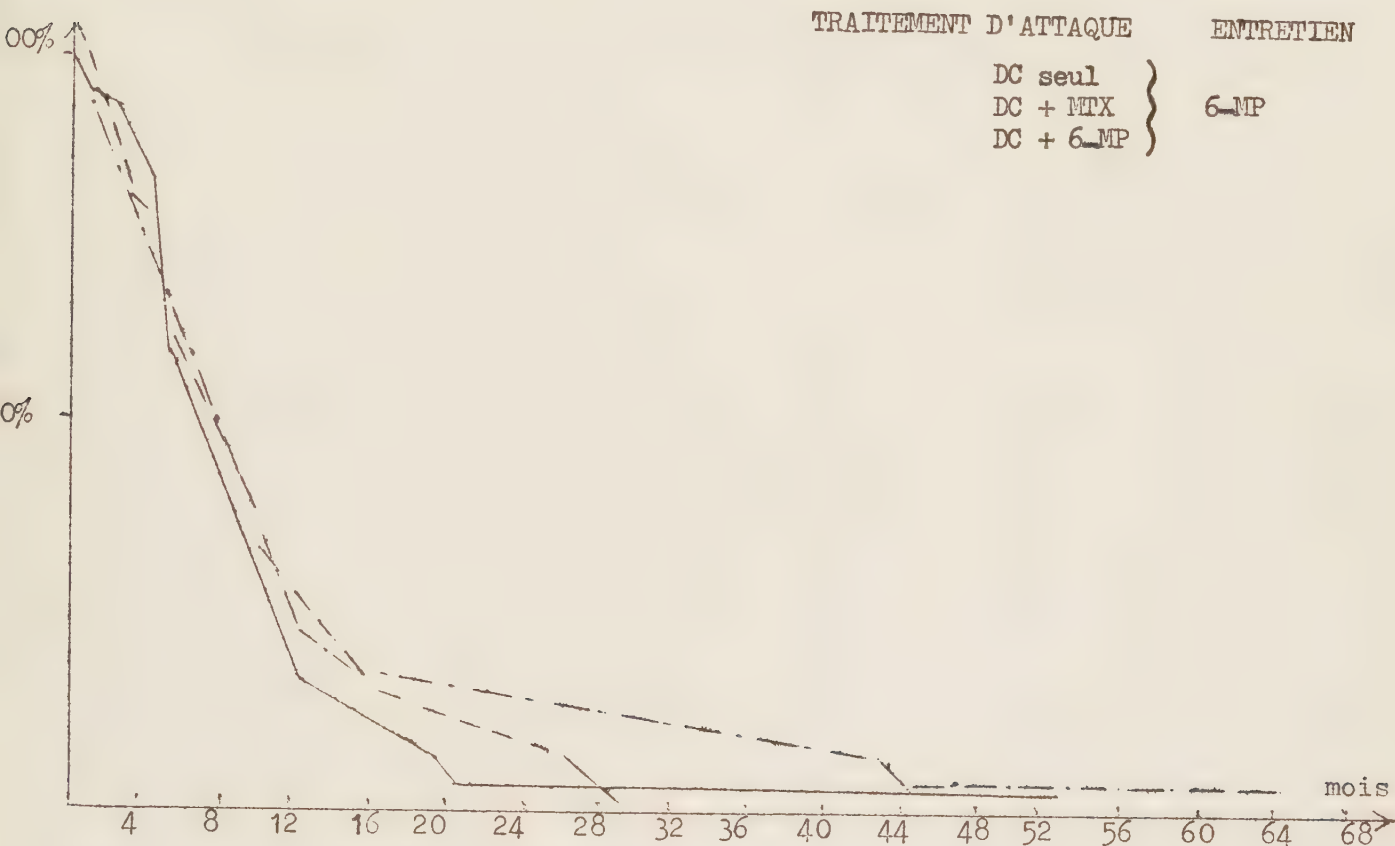
Nombre de mois



La figure 2 représente la courbe de durée de cette 1ère rémission de tout l'ensemble de ce groupe, en partant de 1.00 % de rémissions complètes. Cette courbe nous permet de déterminer rapidement la durée médiane approximative qui est de 7 mois environ; elle n'a pas rejoint l'axe des abscisses, grâce à 2 malades qui n'ont pas

encore rechuté et pour lesquels on ne peut prévoir l'évolution ultérieure. Cette courbe est très comparable en exceptant l'extrémité, à celle tracée en I96I.

Figure n° 2



Courbes des durées de rémissions des malades non traités par la vincristine pour leur première poussée.

2°) Aspect de la durée de vie

Le tableau 3 et la figure 3 permettent de retrouver une dispersion analogue à celle de la première rémission. Cette constatation n'est pas surprenante puisqu'on peut admettre que la durée de vie est grossièrement proportionnelle à la durée de la première rémission.

La figure 4 représente la répartition des médianes de durée de vie, suivant l'âge. Le maximum reste toujours entre 6 et 10 ans. Les adultes, pour la durée de vie, l'atteignent pas celles des enfants contrairement à la médiane de rémission, l'explication en est simple, on a déjà constaté que les adultes ont beaucoup de difficulté à accéder à la première rémission, et n'ont donc, à plus forte raison, que rarement des deuxièmes rémissions, ce qui n'est pas le cas chez les enfants.

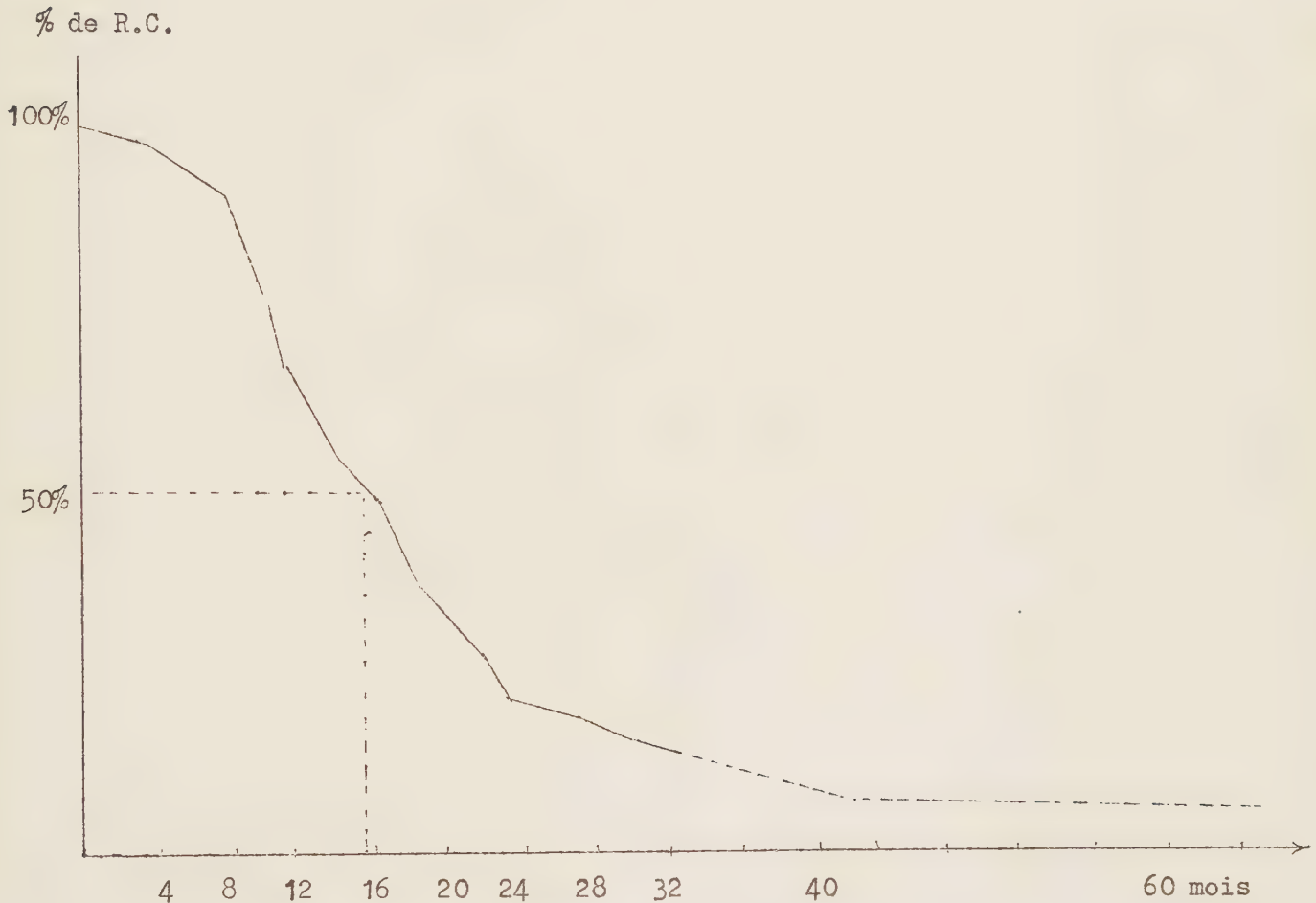
La Médiane de durée de vie sur l'ensemble des sujets, se situe autour de 15 mois.

Total		de 0 à 1 an	de 1 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans	de 16 à 20 ans	adultes
.	de 1 à 4		.				
..	5 à 6		..				
...	7 à 8	.			.		.
.....	9 à 10	.	..	..	.	.	..
.....	11 à 12	.			..		...
.....	13 à 14					.	.
....	15 à 16		.	..	.		
.....	17 à 18			..	.		.
...	19 à 20		...				
...	21 à 22		.	..			
.....	23 à 24						
.	25 à 26				.		
.	27 à 28				.		
	29 à 30						
	31 à 32						
...	33 à 34		↓ ... ↓	0		.	
	35 à 36		↓	0			
..	37 à 38		↓	0 0		.	
.	39 à 40			.			
.	41 à 42			.			
	43 à 44						
.	45 à 46			.			
0	54				0		

TABEAU III - Dispersion des durées de vie des sujets ayant reçu Cortancyl seul pour la première poussée.

COURBE DE LA DUREE DE VIE DES MALADES
TRAITES PAR CORTANCYL SEUL POUR LEUR
PREMIERE POUSSEE

Figure n° 3

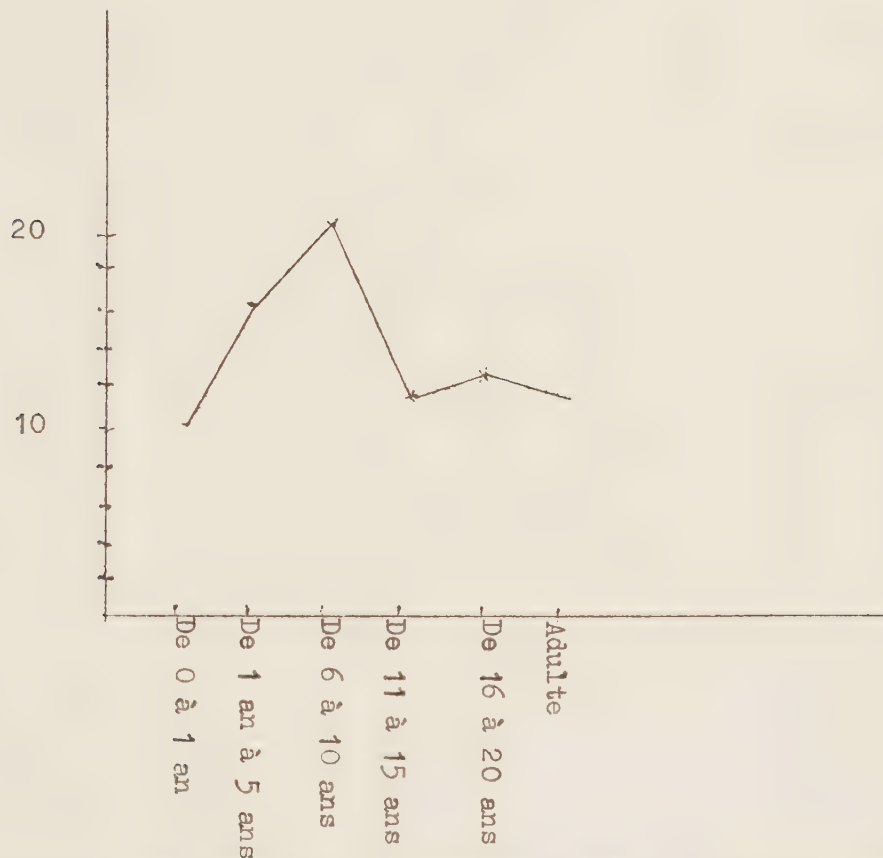


3°) Recherche d'une corrélation entre la durée de la première rémission et le nombre des globules blancs avant tout début de traitement.

Le grand nombre de cas de ce groupe a permis cette étude ici, plutôt que dans un autre groupe plus restreint, ou que dans l'ensemble des observations où aurait pu intervenir une discussion du fait de la diversité des traitements.

MEDIANE DE DUREE DE VIE EN FONCTION
DE L'AGE AU DEBUT DE LA MALADIE

Figure n° 4



Il est apparu qu'il existe une corrélation inverse, entre le nombre de globules blancs avant le commencement du traitement et la durée de la rémission. (Coefficient de corrélation de Bravais-Pearson $N = -.30$ significatif ou seuil de $P = .02$). Nous avons retrouvé ici une notion très importante déjà exprimée par FREI en 1965 (14).

B - Le deuxième groupe homogène comporte 41 cas, dont le traitement fut le suivant :

a) Traitement d'attaque jusqu'à la rémission :

- Cortancyl à la dose de 2 ou 3 mg par kg de poids et par jour
- Méthotrexate per os à la dose de 40 mg par m² de surface corporelle et par jour.

b) Entretien de la rémission dans le cas où elle s'est produite par :

- Purinethol à la dose de 2,5 mg par kg et par jour.

c) Pour les rechutes, elles seront également envisagées ultérieurement.

I - ETUDE DE LA FREQUENCE DES REMISSIONS DE CE GROUPE :

Il apparait sur le tableau IV que le nombre de malades par tranches d'âge est beaucoup trop restreint pour permettre une étude détaillée, on ne tiendra compte que de la fréquence globale : 78 %. Ce chiffre est là encore comparable à celui obtenu par l'Acute Leubemia Group A en 1966 (80 %) (1).

Total		de 0 à 1 an	de 1 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans	de 16 à 20 ans	Adultes
.....	de 1 à 2	+		+	..+		
..	3 à 4		.		.		
.....	5 à 6		..+		..+	.	
...	7 à 8		..				.
....	9 à 10		...			.	
...	11 à 12		.	..			
.	13 à 14		.				
	15 à 16						
	17 à 18						
	19 à 20						
	21 à 22						
.	23 à 24				.		
.	25 à 26		0				
.	27 à 28		0				
	29 à 30			.			
.	31 à 32				.		
	33 à 34						
	35 à 36						
	37 à 38						
	39 à 40						
	41 à 42						
..	43 à 44			.	.		
↓	64						

TABIEAU IV : Dispersion des durées de rémissions induites par Cortancyl + Methotrexate

II - ETUDE DE LA DUREE DE LA PREMIERE REMISSION DE CE GROUPE

Nous constatons que la courbe obtenue par ce traitement tracée sur la figure n° 2 est d'aspect très semblable à celle obtenue par le cortancyl seul, en traitement d'induction. Il est intéressant d'appliquer ici le test proposé par GEHAN (16) pour juger de l'existence ou non d'une différence significative entre ces deux traitements.

Nous avons donc calculée la valeur de Z, qui mesure cette différence : $Z = 0,70$.

Cette variable suit la loi normale de l'écart réduit. La probabilité pour que Z ait cette valeur, est de 0,48 soit de 48 %. Autrement dit, l'hypothèse que les deux traitements soient identiques a environ 50 % de chance de se réaliser, donc on peut admettre que cette hypothèse est possible.

Il n'existe donc pas de différence significative entre les deux traitements.

- La durée médiane de cette rémission est de 7,2 mois. Un sujet est toujours en vie actuellement avec un recul de 64 mois.

Deux cas particuliers intéressants méritent d'être cependant signalés ici :

1°) Deux malades ont eu leur traitement d'entretien modifié après quelques mois d'évolution par l'adjonction de Méthotrexate intra-musculaire ou par une réinduction systématique. Leur durée de rémission apparaît beaucoup plus longue : 26 et 27 mois. Nous aboutissons donc aux mêmes constatations qu'avec le groupe précédent. Ces malades n'ont pas été inclus dans la construction de la courbe de la figure n° 2.

2°) Cinq malades ont eu, non un traitement d'entretien, mais le traitement d'attaque différent des autres cas de ce groupe : Ils ont tout d'abord reçu du cortancyl seul pour une période supérieure à deux semaines, ce premier traitement a abouti à un échec partiel ou même total; ils n'ont alors que secondairement reçu l'adjonction de Méthotrexate per os. Leur durée de rémission complète apparaît notablement plus courte : trois n'ont eu que deux mois de rémission et deux 5 mois.

Cette constatation permet de tirer deux conclusions :

a) La supériorité de l'association Cortancyl Méthotrexate sur le Cortancyl seul puisque des sujets résistant au Cortancyl seul sont mis ensuite en rémission

par l'association. Ceci ne vient que confirmer que la différence constatée entre les pourcentages de rémissions pour les deux traitements est significative.

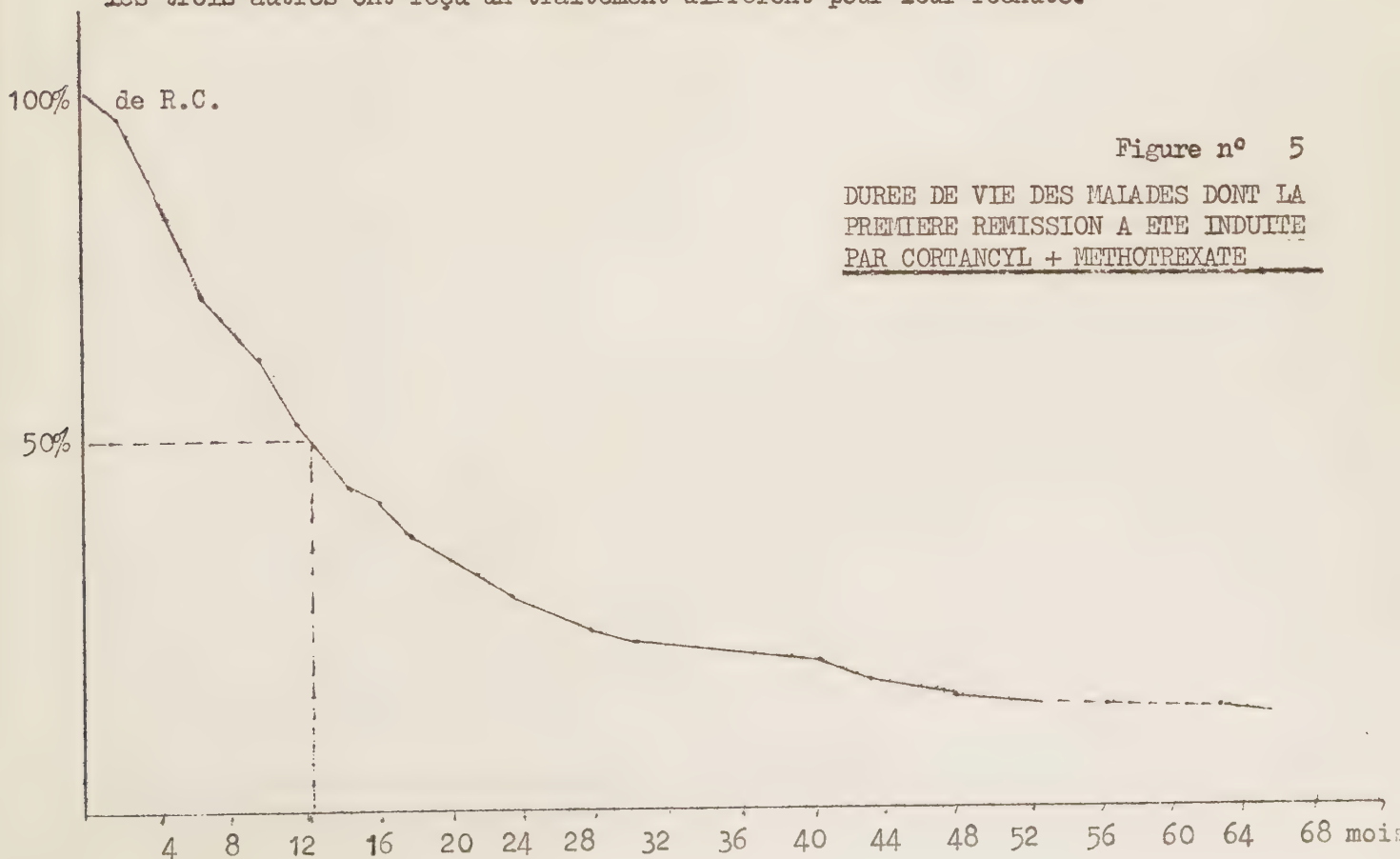
b) La deuxième remarque qu'on ne peut affirmer formellement étant donné le petit nombre de cas ; c'est le résultat médiocre d'un traitement qui entraîne une rémission après un échec par un autre traitement. Mais on pouvait discuter cette remarque dans un autre sens ; on peut admettre que ces cas résistants au Cortancyl seul sont des formes plus graves et que même traités par l'association d'emblée, les rémissions seraient d'aussi courte durée.

III - ETUDE DE LA DUREE DE VIE DE CE GROUPE

Le tableau V et la figure V nous donnent les résultats suivants :

- la médiane de durée de vie de ce groupe est de 12,5 mois.
- quatre malades de ce groupe sont encore en vie actuellement avec un recul compris entre 52 mois et 66 mois.

Ces résultats ne permettent pas de conclure que ce traitement est supérieur au Cortancyl seul, en effet un seul de ces quatre malades n'a pas encore rechuté, et les trois autres ont reçu un traitement différent pour leur rechute.



Total		de 0 à 1 an	de 1 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans	de 16 à 20 ans	Adultes
••	de 1 à 2			+	•		
••••	3 à 4				••	+	•
••••	5 à 6		•	+	••		
	7 à 8						
••••	9 à 10		•		•++		
•••	11 à 12	+	•	+			
••	13 à 14		•+				
•	15 à 16						•
••	17 à 18			•		•	
•	19 à 20		+				
	21 à 22						
•	23 à 24					•	
	25 à 26						
	27 à 28						
••	29 à 30		•••				
	31 à 32						
	33 à 34		•				
	35 à 36						
	37 à 38						
•	39 à 40			•			
•	41 à 42		•				
	43 à 44						
•	45 à 46			•			
	47 à 48						
	49 à 50						
	51 à 52			• ↓			
	53 à 54						
	55 à 56						
	57 à 58						
	59 à 60						
	61 à 62				• ↓		
•	63 à 64					•• ↓	
•	65 à 66		•		• ↓		

TABLEAU V - Dispersion de la durée de vie des sujets ayant reçu Cortancyl + Melphalane pour la 1ère poussée.

C - LE TROISIEME GROUPE COMPRETE 37 CAS

Modalités thérapeutiques ;

a) Le traitement d'attaque comporte l'association :

- Cortancyl 2 ou 3 mg par kg et par jour
- Purinéthol 2,5 mg par kg et par jour.

b) Traitement d'entretien

- Purinéthol 2,5 mg par kg et par jour.

I - ETUDE DE LA PREMIERE REMISSION DE CE GROUPE

Le tableau VI montre la distribution encore faible pour chaque groupe d'âge, ainsi nous ne donnerons là aussi, que la fréquence globale : 81 % chiffre comparable à celui donné par le rapport du "Medical Council Research" en 1963 (25) : 83 %.

La figure n° 6 nous montre l'allure de la courbe de cette durée de rémission la médiane se situe encore autour de 7 mois, comme pour les deux groupes précédents. Par contre tous les malades de ce groupe ont rechuté. Il est à noter, que le nombre de cas est plus restreint que dans les autres groupes, et un plus grand nombre de cas nous aurait peut être apporté là aussi au moins un exemple de très longue rémission.

* Ce groupe comporte lui aussi des cas particuliers :

a) Un malade a reçu une réinduction et ensuite l'adjonction de Méthotrexate intra-musculaire, à partir du 12ème mois, et sa rémission s'est poursuivie jusqu'au 27ème mois.

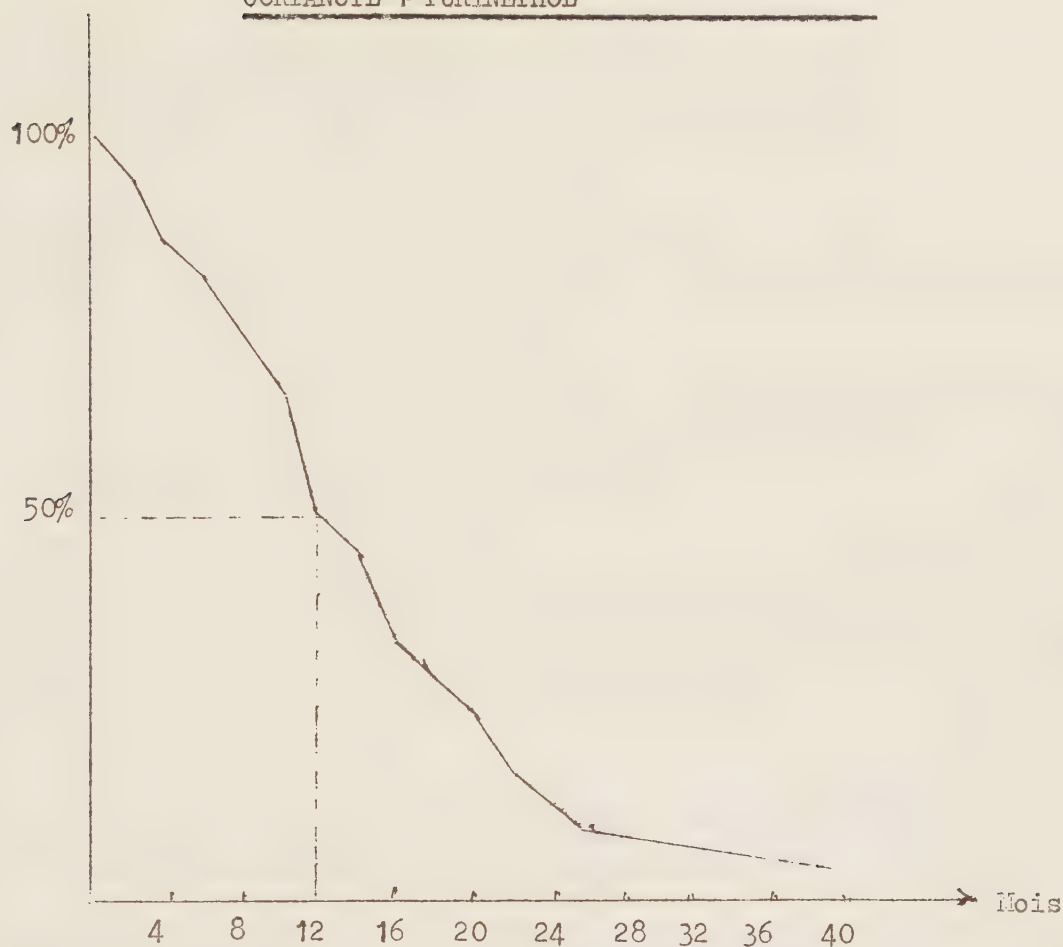
b) Trois sujets ont subi un échec du Cortancyl seul avant d'être mis en rémission avec l'aide de Purinethol. La rechute est survenue semble-t-il un peu plus tôt (5 et 10 mois).

Total		de 0 à 1 an	de 1 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans	de 16 à 20 ans	Adultes
•	1						•
•	2		•				
•••	3		••				•
•	4		•				
••••	5		••	+		•	
•	6			•			
•	7			•			
••	8						
••	9		•		•		
•••	10		++	•			
••	11			•			•
	12						
	13						
	14						
••	15		•	•			
•	16						•
	17						
	18						
	19						
	20						
•	21		•				
	22						
	23						
	24						
	25						
•	26		•				
	27			•			
	28						
•	29		•				
	30						

TABLEAU VI - Dispersion des durées de rémissions induites par Cortancyl + purinethol

COURBE DE LA DUREE DE VIE DES MALADES DONT
LA PREMIERE REMISSION A ETE INDUITE PAR
CORTANCYL + PURINETHOL

Figure n° 6



II - ETUDE DE LA DUREE DE VIE DE CE GROUPE

De l'observation de la figure 6 nous pouvons tirer les éléments suivants :

- la médiane de durée de vie semble plus faible que dans les groupes précédents puisqu'elle se situe à 12 mois, mais là encore le nombre de cas étant plus faible, la comparaison est difficile.

D - ETUDE D'UN QUATRIEME GROUPE DE 24 MALADES

Il faut encore subdiviser ce groupe :

1°) Six cas sont à citer seulement : traités soit par Méthotrexate seul, soit par Purinethol seul, deux ont même reçu du Methyl Glyoxal par erreur de type

cytologique au départ. Ce ne sont que des cas particuliers et leur étude ne peut aboutir à aucune conclusion valable.

2°) Trois cas ont reçu la triple association : Méthotrexate, Purinethol et Cortancyl en traitement d'attaque. Deux rémissions et un échec ont été obtenus mais sur 3 cas, là encore conclure, ou donner des pourcentages n'ont aucune valeur.

3°) Un troisième lot par contre est plus intéressant à considérer : il comporte 15 malades traités de façon diverses tout d'abord, sans succès, puis reprise du traitement par l'association Vincristine et Cortancyl.

- la fréquence des rémissions complètes obtenue est de 60 %
- la médiane de cette rémission se situe autour de 3 mois
- la médiane de durée de vie est de 7 mois.

Le nombre de ces cas n'est pas très grand mais il sera toutefois intéressant de comparer leurs résultats à ceux obtenus avec les protocoles, comportant également Cortancyl et Vincristine. Nous replacerons cette comparaison, avec les résultats des protocoles.

E - ETUDE D'UN CINQUIEME GROUPE TRES PARTICULIER, isolé en raison de l'aspect clinique de la maladie : il s'agit de formes sarcomateuses d'emblée.

Quatorze cas ont été réunis. Leur traitement a été très variable et nous ne pouvons étudier les résultats que sur l'ensemble des cas sans tenir compte des différences de traitements. Ces résultats auront donc moins de valeur mais sont cependant intéressants.

- La fréquence de rémission quel que soit le traitement est de 76 %
- la médiane de durée de rémissions est de 3 mois
- la médiane de durée de vie de 10 mois.

Sans tenir compte de la fréquence où intervient la valeur du traitement d'attaque, ces résultats viennent prouver l'évolution plus rapidement fatale de ces formes sarcomateuses.

* L'ETUDE DES PREMIERES RECHUTES de tous ces groupes sera étudiée avec celles des sujets soumis aux protocoles, pour permettre une comparaison plus aisée.

* Avant de passer à l'étude des protocoles, nous donnerons les résultats d'une analyse effectuée dans ce premier grand groupe sur l'aspect de cette maladie en fonction du sexe. Les malades soumis aux protocoles, ont été volontairement éliminés parce qu'un grand nombre d'entre eux sont toujours en vie, ce qui rend difficile le calcul de la durée moyenne de vie.

1°) Une première constatation est apparue : la fréquence plus importante de la maladie chez les garçons que chez les filles.

Sur 203 cas analysés, nous avons comptés 120 garçons et 83 filles.

La fréquence plus grande chez les garçons est significative (seuil de $P = .05$)

2°) La moyenne de durée de vie pour chaque sexe a été étudiée dans chacun des groupes précédemment étudiés, mais le nombre de cas n'est pas assez grand pour permettre des calculs statistiques valables. Par contre le calcul sans tenir compte du traitement, après s'être assuré qu'il existe un nombre proportionnellement équivalent dans tous les groupes, peut ainsi être donné avec une valeur statistique.

Nous avons dû également éliminer les sujets toujours en vie, et ceci sans entâcher les résultats d'une grande erreur, car là encore la proportion de filles et de garçons est respectée.

Les résultats sont les suivants :

Pour les garçons : durée moyenne de vie : 15,38 mois (= 10,06)

Pour les filles : durée moyenne de vie : 17,89 mois (= 15,13)

La différence entre ces deux moyennes n'est pas significative (t de Student = 1,20 non significatif au seuil de $P = .10$).

Ainsi la plus grande résistance apparente des filles (17,89 mois contre 15,38) n'a pu être démontrée statistiquement ici.

ETUDE DES PROTOCOLES 02 - LA - 64 et 04 - LA - 65

A - MODALITES THERAPEUTIQUES

Nous exposerons simultanément les modalités concernant les deux protocoles en effet seul le traitement de réinductions systématiques a été modifié dans le LA 65 par rapport au LA 64.

a) Le traitement d'attaque comporte l'association :

- Cortancyl à la dose de 3 mg. par kg. de poids et par jour pour le LA 64 et 100 mg. par m² et par jour pour le LA - 65. Ce qui revient sensiblement au même.
- Vincristine, une injection hebdomadaire intraveineuse de 1 mg. par m² de surface corporelle pour la première puis 2 mg. par m² pour les suivantes.

Ce traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission complète soit environ trois ou quatre semaines en moyenne.

b) Le traitement de "consolidation" associé :

- 6 Mercaptopurine commencé dès l'arrêt du Cortancyl
- et Méthotrexate intramusculaire deux fois par semaine, dont la première injection est faite un mois après la dernière injection de Vincristine.

c) Le traitement d'entretien associe :

- Le purinethol quotidien
- et le Méthotexate injecté seulement une fois par semaine.

c) Le traitement de réinductions systématiques : A des époques définies de la rémission, les malades subissent la reprise d'un traitement d'attaque, avec interrup-

tion pendant cette période du Purinethol et du Methotrexate intra-musculaire. Ce traitement n'est appliqué qu'après s'être assuré que les sujets ne présentent pas de rechute hématologique.

Si une atteinte méningée isolée est découverte à cette occasion, par une ponction lombaire systématique le traitement suit son cours normal avec seulement adjonction de Méthotrexate intra-rachidien jusqu'au contrôle de cette méningite spécifique.

1°) Protocole 02-LA-64 : la réinduction comporte tous les 6 mois : 2 semaines de Cortancyl, trois injections hebdomadaires de Vincristine et trois injections de Methotrexate intra-rachidien - Tous les 2 jours. Toutes ces drogues sont utilisées aux mêmes doses qu'en traitement d'attaque.

2°) Protocole 04-LA-65 : La réinduction comporte aux 2^e, 4^e, 7^e 11^e mois de la rémission :

une semaine seulement de Cortancyl avec deux injections hebdomadaires de Vincristine et 3 injections intra-rachidiennes de Methotrexate.

B - RESULTATS

Les premiers résultats de ces protocoles ont déjà été publiés dans la Revue Marseille Médical (17). Nous les rappellerons ici, en apportant les nouvelles constatations dues aux quatre mois supplémentaires de recul depuis sa parution.

I - FREQUENCE DES REMISSIONS obtenue avec les deux protocoles : Elle atteint la remarquable valeur de 96 %. Il n'est pas nécessaire de faire des calculs de significativité pour admettre l'indiscutable supériorité de cette association sur les précédents traitements étudiés.

* Rappelons ici les résultats obtenus par cette association avec quelques malades de la première partie de cette étude qui avaient subi en premier lieu l'échec d'autres modalités thérapeutiques. La fréquence de rémission n'était alors que de 60 %

Ce fait est très important à souligner, et permet d'affirmer qu'il est indispensable que les malades soient d'emblée et rapidement traités par l'association Cortancyl - Vincristine, pour obtenir les meilleurs chances de succès.

II - ETUDE DE LA DUREE DE REMISSION

Nous étudierons séparément les résultats des 2 protocoles :

1°) Protocole 02-LA-64

L'analyse du tableau VII fait ressortir que de nombreuses rechutes surviennent précocément avant le 6ème mois, puis leur nombre diminue au cours de la 1ère année. Un fait très remarquable est apparu à partir du 16ème mois, il n'y a pas de rechute jusqu'au 21ème mois (recul qui a atteint le dernier malade soumis à ce protocole). C'est ce que figure la courbe obtenue par la méthode actuarielle, de la durée des rémissions, elle devient une horizontale pour les 6 derniers mois.

Si les résultats obtenus semblent donc très encourageants sur le plan hématologique, il est apparu un fait nouveau qui témoigne de la poursuite de processus évolutif pour plusieurs de ces malades.

Sur ces 22 sujets qui sont encore en rémission hématologique actuellement, 10 ont déjà présenté une ou plusieurs rechutes méningées isolées décelées par les ponctions lombaires lors des réinductions. Ces rechutes ont facilement rétrocedé par les injections de Methotrexate intra-rachidien (Tableau IX).

PROTOCOLE O₂ IA 64

N° de cas	51
N° de RC	45
Exclus de l'étude	5
DCD sans rechute	6

Exclus • • •	DCD en RC • • •	Rechutes	Mois	Rémissions hématologiques complètes 22	Rémissions hématologiques méningées 12
			- 1 -		
			- 2 -		
		•	- 3 -		
		• •	- 4 -		
		• •	- 5 -		
		• •	- 6 -		
		•	- 7 -		
		•	- 8 -		
		•	- 9 -		
			- 10 -		
		• • •	- 11 -		
			- 12 -		
			- 13 -		
			- 14 -		
		•	- 15 -		
		•	- 16 -		
			- 17 -		
			- 18 -		
			- 19 -		
			- 20 -		
			- 21 -		
			- 22 -	•	
			- 23 -	•	
			- 24 -	• • • • •	
			- 25 -		
			- 26 -	• • •	
			- 27 -	• • •	
			- 28 -		
			- 29 -	• •	
			- 30 -	• • • •	
			- 31 -	•	
			- 32 -	•	

TABLEAU VII

02

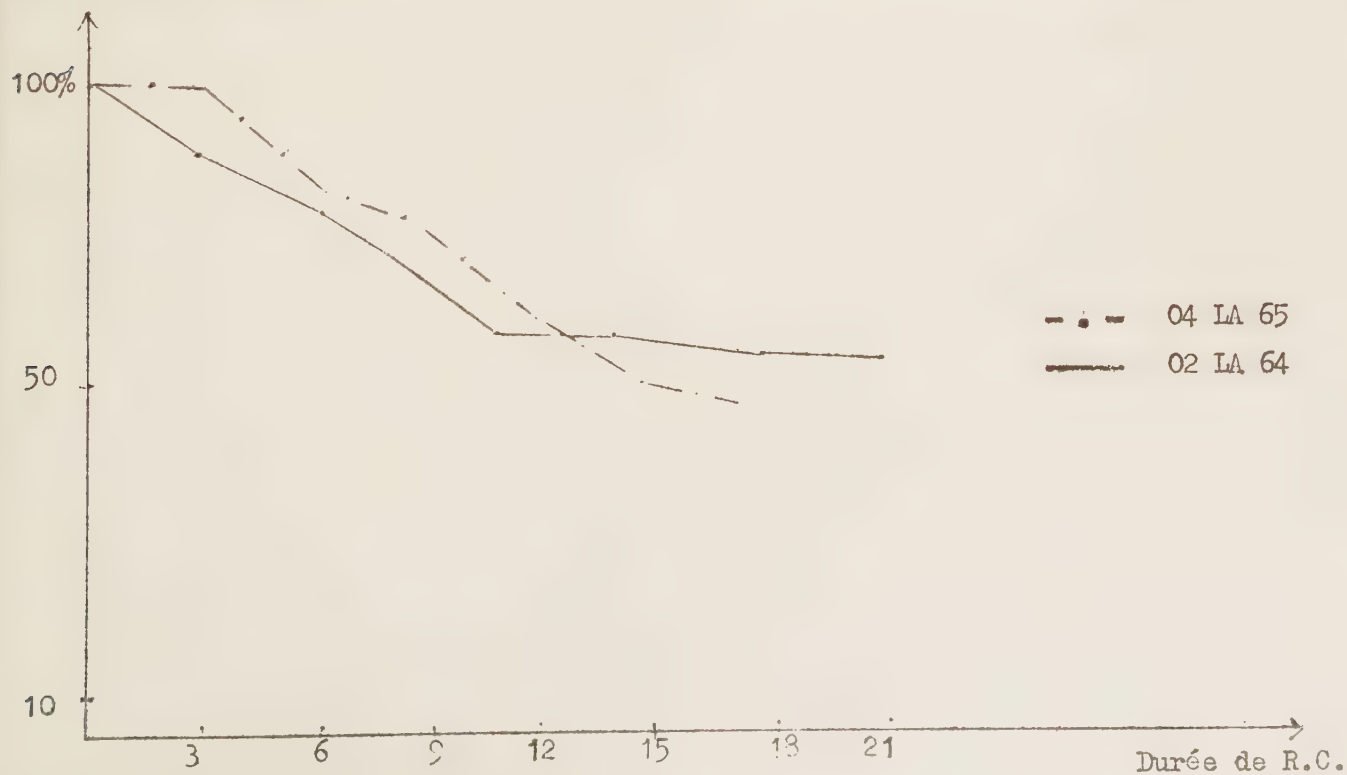
04



TABIEAU IX

Rechutes méningées dans les protocoles
02 LA 644 et 04 LA 65

Pourcentage de R.C.



Rechutes méningées dans les protocoles 02 LA 64 et 04 LA 65

2°) Protocole 04 LA 65

La répartition et le nombre des rechutes sont sensiblement comparables aux précédentes, comme le montre le tableau VIII. Tout au plus peut-on suspecter des résultats un peu moins satisfaisants avec ce protocole, en examinant les 2 courbes de la figure n° 7 : en effet la courbe du LA 65 descend plus vite que celle du LA 64 sur les derniers mois, mais rien ne nous permet de dire que ces deux courbes ne sont pas susceptibles de se recroiser d'ici quelques mois. Ainsi le recul est insuffisant pour affirmer la supériorité de l'un ou l'autre traitement.

Protocole 0₄ LA 65

N de cas	41
N. de RD	36
Exclus dans l'étude	5
DCD sans rechute	2

DCD en RC	Rechutes	Mois
• •		- 1 -
		- 2 -
	•	- 3 -
	•	- 4 -
	•	- 5 -
	•	- 6 -
	•	- 7 -
	•	- 8 -
	•	- 9 -
	•	- 10 -
	•	- 11 -
	•	- 12 -
	•	- 13 -
	•	- 14 -
	•	- 15 -
	•	- 16 -
	•	- 17 -
	•	- 18 -
	•	- 19 -
	•	- 20 -
	•	- 21 -
	•	- 22 -
	•	- 23 -
	•	- 24 -
	•	- 25 -
	•	- 26 -
	•	- 27 -
	•	- 28 -
	•	- 29 -
	•	- 30 -
	•	- 31 -
	•	- 32 -

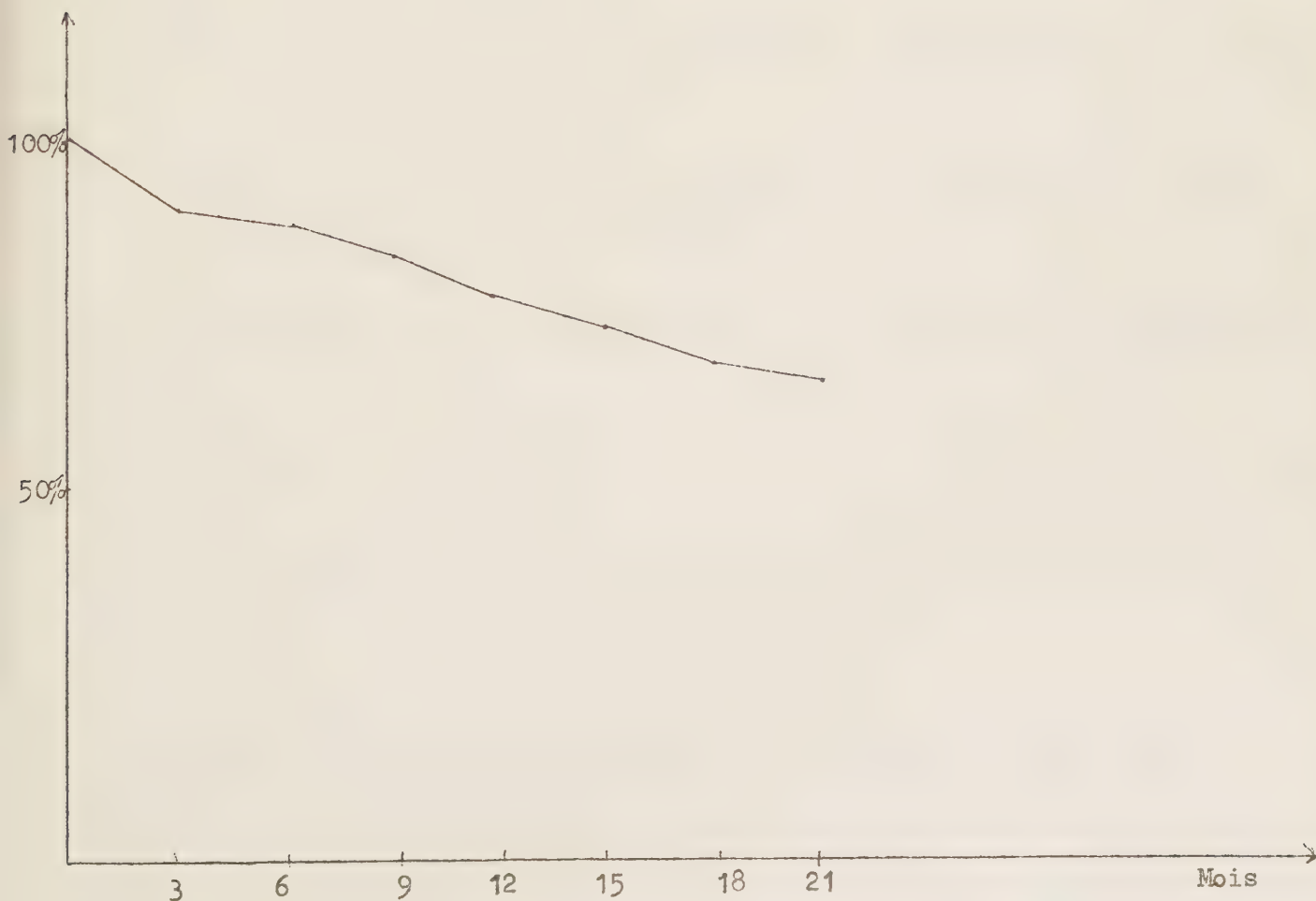
TABIEAU VIII

III - ETUDE DE LA DUREE DE VIE

Le protocole 04 LA 65 offre trop peu de recul pour permettre d'étudier cette durée de vie. De même le protocole 02 LA 64 ne présente pas encore beaucoup de recul, cependant la courbe tracée par la méthode actuarielle (permettant de tenir compte des sujets en vie), sur la figure n° 8 nous fait constater que la médiane de durée de vie n'est pas encore atteinte et sera ainsi au minimum de 21 mois. C'est ce même résultat qui est représenté sur le tableau XI par une colonne pointillée non fermée vers le haut puisque la valeur définitive n'est pas encore atteinte.

COURBE DE SURVIE DES MALADES TRAITES
PAR LE PROTOCOLE 02 LA 64

Figure n° 8



ETUDE COMPARATIVE DES PREMIERES RECHUTES
DE TOUTES LES OBSERVATIONS

Ces rechutes ont donné lieu à de nombreuses modalités de traitement et si l'on veut tenir compte de celui appliqué pour la première poussée, ce qui paraît logique, il devient difficile de retrouver des lots suffisamment grands pour une analyse valable.

Nous n'étudierons donc que deux traitements :

I - TRAITEMENT D'ATTAQUE DE LA 1^{ère} RECHUTE : CORTANCYL et METHOTREXATE per os aux doses précédemment données.

Deux lots sont comparés :

- a) Un lot A n'a reçu pour sa première poussée que du cortancyl seul en attaque et du Purinethol en entretien.
- b) Un lot B a reçu pour sa première poussée l'association Cortancyl et Méthotrexate, puis Purinethol en entretien.

- Fréquence des rémissions complètes obtenues par le traitement des premières rechutes :

LOT A : 52 % sur 24 cas

LOT B : 66 % sur 9 cas

Les médianes de durée de ces rémissions entretenues par purinéthol seul :

LOT A : 3 mois

LOT B : 2 mois

Il est difficile de conclure formellement car le lot B est petit : 9 cas, on peut seulement constater qu'il n'apparaît pas ici de différence significative.

C'est pourquoi nous avons calculé la fréquence globale des rémissions pour les deux lots A et B considérés ayant reçu le même traitement pour leur rechute, qui est de 56 %. Ce chiffre sera comparé plus loin avec celui obtenu avec l'aide de la Vincristine.

II - TRAITEMENT D'ATTAQUE DE LA 1^{ère} RECHUTE : association Cortancyl et Vincristine aux doses usuelles déjà citées.

Le tableau X permet de comparer les résultats obtenus en tenant compte du traitement lors de la première poussée. Nous avons pu opposer ainsi les deux lots suivants :

a) Le lot C n'a jamais reçu de Vincristine jusqu'à la première rechute ; subdivisé en 3 sous groupes dont l'étude comparative offre peu d'intérêt : les résultats sont donnés dans le tableau X.

b) Le lot D a l'opposé a déjà reçu de la Vincristine.

Les résultats obtenus sont très significatifs : pour le lot C : 80 % de rémission alors qu'avec le lot D on en obtient seulement 43 %.

La fréquence de rémission du lot C est de même significativement plus grande que celle obtenue avec les lots A et B précédents (56 %).

La médiane de durée de vie est de 5 mois pour le lot C et de 3 mois seulement dans le lot D. Les différences importantes entre ces résultats des lots C et D viennent prouver la survenue d'une résistance qui se développe chez les sujets déjà traités par la Vincristine pour cette même drogue lors des rechutes. Cependant la supériorité de la Vincristine sur les autres drogues dans l'induction de la première rémission ne permet pas de l'exclure, dans le but d'éviter l'apparition des échecs secondaires. Il est très certainement préférable de l'utiliser d'emblée et de chercher de nouvelles drogues pour venir la relayer dans les rechutes. Nous allons ainsi étudier les résultats obtenus avec les dernières acquisitions thérapeutiques.

1er traitement	DC seul	DC + MTX	Autres traitements	DC + VIN
% RC	77 %	88 %	72 %	43 %
% global	80 %			43 %
Médiane de durée de RC	5 mois			3 mois

TABLEAU X - Etude des deuxièmes poussées des leucémies traitées toutes par Cortancyl + Vincristine en fonction du traitement reçu pour la première poussée.

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS PAR LA CYTOSINE ARABINOSIDE ET LA RUBIDOMYCINE

Parmi les 301 dossiers étudiés, quelques malades ont bénéficié des nouvelles drogues que sont la Cytosine Arabinoside et la Rubidomycine.

Nous n'entrerons pas dans le détail des traitements qu'ont pu subir ces malades avant de recevoir l'une ou l'autre de ces drogues. Nous préciserons seulement que dans tous les cas ils étaient devenus résistants à toutes les autres drogues précédemment citées.

1°) Pour la cytosine arabinoside : Sur 16 cas traités nous avons constaté une rémission complète de 2 mois $\frac{1}{2}$. Quatre rémissions presque complètes de 1 mois environ un échec partiel enfin 10 échec totaux.

Ceci nous donne donc une fréquence de rémission de 31 % (en incorporant les rémissions presque complètes). Ce résultat est tout à fait remarquable, si l'on tient compte de la gravité des cas traités.

2°) Pour la Rubidomycine : sur les 10 cas traités ont été obtenues 4 rémissions complètes, une rémission incomplète, un échec partiel et 4 échecs totaux. La fréquence de rémission est donc ici de 40 %.

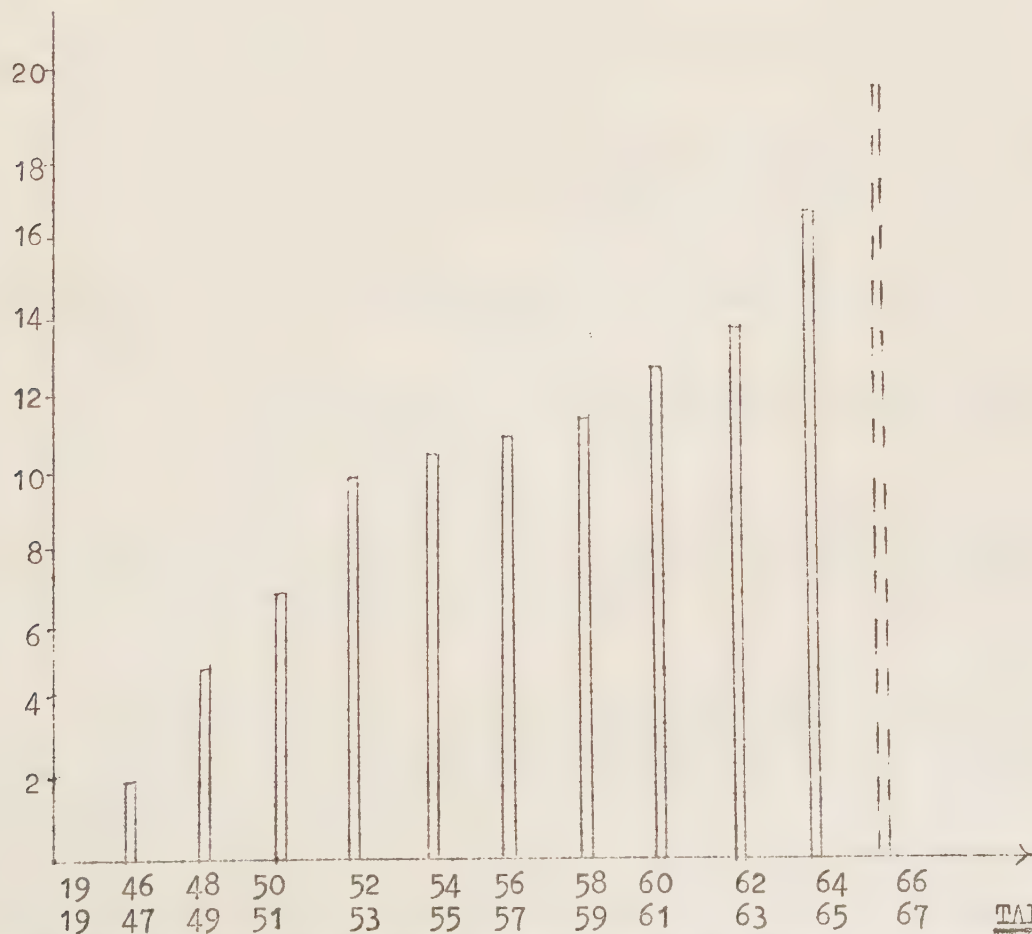
3°) Les problèmes qui se sont posés pour l'un et l'autre de ces groupes de malades ont été les traitements d'entretien des rémissions obtenues. En effet, la résistance acquise à toutes les autres drogues ne permettrait d'espérer, qu'en ces deux dernières, pour assurer l'entretien.

La cytosine Arabinoside a donc été essayée en injection sous cutanée, une fois par semaine, mais nous avons remarqué la très faible durée de telles rémissions.

La rubidimycine a été administrée également en traitement d'entretien avec de meilleurs résultats sur la durée des rémissions, la moyenne pour ce groupe de 4 rémissions étant de 3,7 mois. Mais il faut surtout noter que 3 de ces malades sont décédés en rémission d'insuffisance cardiaque toxique due à la Rubidomycine.

Ainsi ce médicament apparaît remarquable sur le plan hématologique, mais sa toxicité doit faire prendre de grandes précautions dans son utilisation.

Le problème du maintien de ces ultimes rémissions ne semble donc pas encore résolu. Mois



TABIEAU XI

Médianes de survie d'enfants de moins de quinze ans au début de la maladie en fonction des traitements disponibles. (d'après Burchenal et Acute Leukemia Group B, J. HOLLAND) (En pointillé la médiane de survie actuelle obtenue dans le service du Pr J. BERNARD).

R E S U M E

Au cours de ce travail nous avons étudié successivement les résultats obtenus par les anciennes drogues (Purinethol, Methotrexate) puis ceux obtenus plus récemment par la Vincristine et la méthode des réinductions systématiques.

A - De l'analyse d'un premier groupe de 227 malades répartis en plusieurs lots homogènes suivant le traitement qui leur a été appliqué, nous n'avons que retrouvé des chiffres et des données déjà observés par de nombreux auteurs :

1. La fréquence des rémissions induites par le Cortancyl seul (68%) est inférieure à celle obtenue par l'association Cortancyl et Methotrexate (78%) ou Cortancyl et Purinethol (81 %).

2. Les médianes de rémissions entretenues dans tous les cas par du Purinethol seul sont sensiblement identiques (autour de 7 mois)

3. L'existence quel qu'ait été le traitement d'attaque, d'un pourcentage faible mais constant de très longues durées de survies.

B - De l'étude des protocoles comportant Vincristine et réinduction il est ressorti les éléments suivants :

1. La très grande fréquence des rémissions complètes induites par l'association Cortancyl et Vincristine (96 %)

2. L'augmentation considérable de la médiane de durée de cette rémission par la méthode des réinductions (18 mois au minimum) et par là même l'augmentation de durée de vie (21 mois au minimum).

3. La pratique de ponctions lombaires systématiques lors des réinductions a permis de constater la fréquence des atteintes méningées isolées au cours de ces longues rémissions hématologiques.

C - De l'étude des rechutes pour l'ensemble des 301 observations :

1. Un point important a été précisé : la fréquence des deuxièmes rémissions induites par l'association Cortancyl Vincristine est plus faible chez les sujets ayant déjà reçu de la Vincristine pendant leur première poussée (43 % contre 80 %).

2. De remarquables résultats ont été observés avec l'utilisation de deux drogues dans les rechutesdevenues résistantes à toutes les autres thérapeutiques :

La Cytosine Arabinoside (31 % de R.C.)

La Rubidomycine (40 % de R.C.)

C O N C L U S I O N

L'analyse de ces 304 observations a permis de montrer les progrès incontestables obtenus avec les nouveaux traitements et la mise au point de la méthode des réinductions.

- La fréquence des rémissions induites par l'association Prednisone - Vincristine a atteint une valeur telle (96 %) qu'il paraît difficile de la dépasser. Ainsi, la valeur de nouvelles combinaisons thérapeutiques ne pourra être jugée, tant sur cette fréquence que sur leurs effets dans les formes péjoratives (hyperleucocytaires par exemple) inconstamment sensibles à la précédente association. Des essais en cours associant Rubidomycine-Prednisone-Vincristine semblent intéressants dans cette forme et paraissant diminuer la fréquence des rechutes précoces.

- Le nombre de sujets qui parvient à une longue durée de rémission a également augmenté. Mais des ponctions lombaires systématiques lors des réinductions a fait apparaître la grande fréquence de localisations méningées isolées. Des traitements préventifs très précoces par le Méthotrexate intra-rachidien parviendront-ils à les éviter ?

- Le phénomène des "leucémies aiguës au long cours" n'est pas un fait nouveau apparu avec les traitements récents, un important travail a été fait sur ce sujet (9). Il est raisonnable d'espérer que les nouveaux traitements vont augmenter la fréquence de ces cas : en effet, la médiane de durée de vie n'est pas encore atteinte après 21 mois de recul.

Mais il est trop tôt pour prévoir si on dépassera les maxima de survie déjà constatés, et plus encore si on parviendra à la guérison.

Vu, le Président de Thèse

J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACUTE LEUKEMIA GROUP A.
Induction of remission in acute leukemia of childhood by combination of prednisone either 6 mercaptopurine or methotrexate
The J. of Pediatrics Vol 68 June 66 n° 6 p. 965-970
- 2 - ACUTE LEUKEMIA GROUP B
New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia
JAMA 1965 p. 75-81
- 3 - BERNARD J.
La rémission complète et les traitements actuels des leucémies aiguës
"Acquisitions Médicales Recentes"
Journées Médicales annuelles de Broussais La Chatité 1965
- 4 - BERNARD J., BOIRON M., WEIL M., LEVY J.P., SELIGMANN M. et NAJEAN Y. -
Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de 300 observations)
Nouv. Rev. Franc. Hemato 1962 2 195-222
- 5 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl., BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M., TANZER J., WEIL M. et LORTHOLOGY P.
Essai de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques par un antibiotique nouveau : la rubidomycine (13 057 RP) - Etude de 61 observations.
- 6 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl., BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M., WEIL M.
Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës.
La Presse Médicale 1965, 73 457-459
- 7 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl., et WEIL M.
Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës, la cytosine arabinoside.
La Presse Médicale 1966, 74, 799-802
- 8 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl., NAJEAN Y., SELIGMANN M., TANZER J. et WEIL M.
Traitements actuels des leucémies aiguës.
La Presse Médicale 1966, 74 N° 24 1241-1245
- 9 - BERNARD J., SELIGMANN M., WEIL M.
Les leucoses aiguës "au long cours"
Nouv. Rev. Franc. Hemato. Vol. I n° 2 1961 p. 172-201

- 10 - BURCHENAL J., ELLISON R.R., MURPHY M.L., KARNOFSKY D.A., SYKES M.P., TAN T.C.,
HERMANN A.C., YUGOGLU M., MYERS W.P.L., KRAKOFF I. et ALBERSTADT N.
Clinical studies on 6-mercaptopurine
Ann. N.Y. Acad. Sc. 6, 0, 359- 1954
- 11 - DUBOST M., GANTER P., NARAL R., NINET L., PINERT S., PREUD'HOMME J., WERNER G.H.
Un nouvel antibiotique à propriété cytostatique : la Rubidomycine C.T. Acad.
Sci. Paris 1963 257, 1813
- 12 - EVANS J.S., MUSSER E.A., MENGEL G.D., FARSBLOD J.R. et HUNTER J.H.
Antitumor activity of 1- α -arabinofuranosyl cytosine hydrochloride
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 106, 350
- 13 - FARBER S. et al.
Temporary Remission in acute leukemia in Children Produced by folic acid anta-
gonist 4-Aminopteroyl Glutamic Acid (Aminopterin)
N. Engl. J. Med. 238, 787-793 (june 3) 1948
- 14 - FREI E., KARON M., LEVIN R. et FREIREICH E.
The effectiveness of combination of antileukemic agents in inducing and maintain-
ing remission in children with acute leukemia.
Blood 1965, 26, 642-656
- 15 - FREIREICH E., GELAN E., FREI E., SCHROEDER L.R., WOIMAN I.J., AUBARI R.,
BURGERT E.O., MILLS S.D., PINKEL D., SELAWRY O.S., MOON J.H., GENDEL B.R., SPURR C.L.
C.L., STIRES R., HAURANI F., HOOGSTADTEN B. et LEE S.
The effect of 6-mercaptopurines on the duration of steroid induced remission
in acute leukemia : a model for evaluation of other potentially useful therapy
Blood 1963, 21 699-716
- 16 - GEHAN Edmund A.
A modified Wilcoxon Test comparing failure time distribution
Biometrika 52 1965 p. 203-223.
- 17 - JACQUILLAT Cl., BOIRON M., WEIL M., NAJEAN Y. et BERNARD J.
Traitements actuels des leucémies aiguës lymphoblastiques ; effets de la
méthode des "réinductions". Marseille Médical 104^e année n° 1 1967
- 18 - JACQUILLAT Cl., BOIRON M., WEIL M., TANZER J., NAJEAN Y. et BERNARD J.
Rubidomycin, a next agent in the treatment of acute leukemia
Lancet 1966 July 2, 27-28
- 19 - JACQUILLAT Cl., WEIL M.
Nouveaux traitements des leucémies aiguës.
Extrait du volume thérapeutique Bichat 1965
- 20 - JACQUILLAT Cl., WEIL M.
Les alcaloïdes de la pervenche. Traitement de la maladie de Hodgkin et des
leucémies
Extrait de la semaine des hôpitaux (semaine thérapeutique) 40^e année n° 6-7
Juin-Juillet 1964 p. 395-400

- 21 - JACQUILLAT Cl., WEIL M., BOIRON M. et BERNARD J.
On the value of "reinduction" treatments for the control of acute leukemia
lymphoblastic (A.L.L.)
Congrès de la société d'hématologie, Melbourne 1966
- 22 - KARON M.R., FREIREICH E.J., FREI E.
A preliminary report on vincristine sulfate. A new agent for the treatment of
acute leukemia. P
Pediatrics 1962, 30, 791
- 23 - KLEINKNECHT D., JACQUILLAT Cl. WEIL M., NAJEAN Y., TANZER J., BOIRON M. et BERNARD J.
Les accidents neurologiques centraux de la vincristine.
Nouv. Rev. Franc. d'Hématologie Tome 7 1967, n° 1 p. 132-136
- 24 - TALLEY R.W. et VAITKEVICIUS V.K.
Megaloblastosis produced by a cytosine antagonis I - D arabinofuranosyl
cytosine
Blood 1963, 21, 352.



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62